ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 — N° 48

LA BILIRUBINEMIE DANS LES DIFFÉRENTS TYPES D'ICTÈRES CHEZ LE CHIEN

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

GENEVOIS (Jean-Pierre)

Né le 18 février 1948 à Casablanca (Maroc)

Jury :

Président — M. GADRAT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs — M. FLORIO, Directeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. VAN HAVERBEKE, Prof. à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE

CEPADUES

29, boulevard Carnot

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0071

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 — No 48

LA BILIRUBINEMIE DANS LES DIFFÉRENTS TYPES D'ICTÈRES CHEZ LE CHIEN

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

GENEVOIS (Jean-Pierre)

Né le 18 février 1948 à Casablanca (Maroc)

Jury :

Président M. GADRAT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. FLORIO, Directeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. VAN HAVERBEKE, Prof. à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE

CEPADUES

29, boulevard Carnot

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

LA BILIRUBINEMIE DANS LES DIFFÉRENTS TYPES D'ICTÈRES CHEZ LE CHIEN

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. FLORIO

Directeurs Honoraires : MM. PONS, DARRASPEN Professeur Honoraire : M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE
- Professeur titulaire — M. GODFRAIN
- Maître Assistant — Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie.

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES
- Professeur titulaire — M. RICO
- Maître-Assistant Agrégé — M. LORGUE

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES
- Professeur titulaire — M. PAVAUX

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
- Professeur titulaire — M. RUCKEBUSCH
- Maître-Assistant Agrégé — M. FARGEAS

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE
- Professeur titulaire — M. VAN HAVERBEKE
- Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire — M. CABANIE

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE
- Professeur titulaire — M. LABIE
- Maître-Assistant — M. EECKHOUTTE

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES
- Professeur titulaire — M. BRIZARD
- Maître-Assistant — M. DORCHIES

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES
- Professeur titulaire — M. FLORIO
- Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire — M. LESCURE
- Maître-Assisant — M. GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores. Législation Vétérinaire et déontologie - Clinique.

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire	M. TOURNUT
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire	M. ESPINASSE
Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour - Clinique - Clinique ambulatoire.	

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire	N.
Maître de Conférences, Chef de Service	M. CAZIEUX
Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Technique Chirurgicale - Pathologie chirurgicale - Podologie - Clinique.	

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	M. BERTHELON
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire	M. ROYAL
Sémiologie et propédeutique - Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique	

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	M. SAURAT
Maître-Assistant	M. CHANTAL
Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire	

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	M. LAUTIE
Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale	

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire	M. QUEINNEC
Maître-Assistant	M. DARRE
Ethnologie - Génétique appliquée -Hygiène Générale Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales.	

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	M. FALIU
Maître-Assistant Agrégé	M. GRIESS
Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation.	

COURS COMPLEMENTAIRES - CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies Infectieuses	M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses	M. ARMENGAUD
Energétique	M. LABOUCHE
Initiation à l'Informatique Biomédicale	M. FERNET
Agronomie	M. COMBRET
Métabolismes	M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

A MON FRERE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

de l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite

Qu'il trouve ici l'expression respectueuse de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAN HAVERBEKE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE MAITRE-ASSISTANT GUELFI

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

En remerciement de l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail ; qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

La bilirubine libre et la bilirubine conjuguée sont les deux types de pigments biliaires rencontrés dans le sérum des individus ictériques. Leur accumulation au niveau des téguments et des muqueuses est responsable de la coloration jaune caractéristique du syndrôme "ictère". Synthétisés par le Système Réticulo Histiocytaire et les hépatocytes, leur concentration sanguine varie avec les différents types de souffrance hépatique. Cependant l'ictère peut également résulter de facteurs extra hépatiques, d'où la classification actuelle (Travaux de W. M. RAMSAY, 1946 ; F. W. FLEMMING et W. MULLIGAN, 1953 ; C. E. CORNELIUS, 1960 ; BENEDECK, 1961 ; R. FLORIO et G. A. MARTIN, 1968)

en ictères pré-hépatiques,
ictères hépatiques,
ictères post-hépatiques.

Cette classification physiopathologique a remplacé l'ancienne classification qui reconnaissait des ictères hémolytiques, des ictères hépatiques et des ictères mixtes.

Il était tentant de rechercher si la détermination de la bilirubinémie dans les différents types d'ictères chez le chien pouvait fournir d'utiles renseignements au praticien face à la complexité du syndrôme "ictère". Beaucoup d'études ont été effectuées à ce sujet, mais il nous a semblé qu'un grand nombre de parutions manquaient de critères expérimentaux, les conclusions avancées étant souvent une extrapolation des résultats obtenus en médecine humaine. D'autre part certains travaux ne tiennent compte que de la bilirubinémie totale, délaissant ainsi les possibilités peut-être offertes par le dosage différentiel des 2 types de bilirubine. Nous avons donc voulu, par une étude systématique de cas bien précis, confirmer ou infirmer les théories actuellement admises, et vérifier s'il était possible de classer les ictères par le dosage des pigments biliaires, ceci dans le but de déterminer de façon pratique l'origine de l'ictère et son degré d'évolution en vue d'instaurer un traitement approprié d'autant plus efficace que le diagnostic serait fait avec précision.

PREMIERE PARTIE

LA BILIRUBINE SUR METABOLISME CHEZ LE CHIEN

CONNAISSANCES ACTUELLES

HYPOTHESES

La bilirubine est un pigment tétrapyrollique élaboré par le SRH, lors du catabolisme des hématies, par dégradation de l'hémoglobine de ces dernières (VIRCHOW, 1847 ; TARCHANOW, 1874 ; LONDON, 1950 ; OSTROW et coll. 1962). Au sein des cellules du SRH, l'hémoglobine formée par l'association d'une protéine, la globine avec quatre molécules d'hème (elles-mêmes constituées d'une porphyrine et d'un atome de fer ferreux) se transforme en méthémoglobine. Le noyau tétrapyrollique de l'hème s'ouvre alors en alpha sous l'action d'une α méthenyl oxygenase en présence d'un ion ferreux ou ferrique (NAKAJIWA et coll. 1963) et l'on obtient de la choléglobine, molécule dans laquelle hème et globine sont encore en association. Le fer est alors libéré et stocké sous forme de ferritine tandis que la globine suit le catabolisme des protéines. C'est le noyau tétrapyrollique de la porphyrine qui se transforme en biliverdine, rapidement réduite en bilirubine libre, non

conjuguée (Cf. détails bibliographiques thèse de MARTIN G. A. - LYON, 1968 et MEIGNIER B. C. M. - TOULOUSE, 1969).

Il faut noter à la suite des travaux de LONDON et coll. (1950) et de GRAY et coll. (1950) qu'il existe différentes origines extraglobulaires de la bilirubine. C'est ainsi que le catabolisme de la myoglobine, des cytochromes, de la catalase, de l'hème synthétisé en excédent par rapport à la globine dans la moelle osseuse, ou de globules rouges immatures intervient pour un faible pourcentage dans l'élaboration du pigment biliaire.

La bilirubine libre ainsi formée est insoluble dans l'eau. Elle se combine alors à la sérum albumine, qui sera son vecteur jusqu'au pôle vasculaire de l'hépatocyte où elle est captée, se séparant alors de son support protéique. Sous l'action d'une glycuronyl transférase liée aux microsomes de l'hépatocyte, elle subit une conjugaison essentiellement glycuronique ; l'acide glycuronique provenant de l'acide uridine phosphate glycuronique. On obtient donc un glycuronide de bilirubine hydrosoluble. Pour certains auteurs (BILLING et LATHE, 1958) c'est le composé diglycuroné qui est obtenu d'emblée, pour d'autres le passage par le monoglycuronide est nécessaire (HOFFMAN, 1959). L'enzyme intervenant dans la glycurono-conjugaison existe également dans l'organisme au niveau du rein et du tractus gastro intestinal.

A la suite de travaux divers (STEVENSON et DUTTON, 1962 ; BOLLMAN, 1957 ; WEINBREN et BILLING, 1958 et plus récemment G. BARAC et coll., 1969 avec l'école belge) on a démontré qu'il existait une conjugaison extra-hépatique dont le pourcentage est difficile à évaluer avec exactitude. Pour certains auteurs cette conjugaison aboutirait surtout à la formation de monoglycuronide (WEIMBREN et BILLING, 1958) tandis que la glycurono-conjugaison hépatique produirait uniquement le composé diglycuroné. Cependant d'autres expériences (SCHALM et coll., 1962, HOFMAN et coll. 1960) ont infirmé ces hypothèses.

La bilirubine conjuguée rencontrée dans le plasma des individus ictériques est un mélange de composés mono (pigment I) et diglycuronés (pigment II) dans des proportions respectives encore très mal connues. Nous ne considérerons dans notre travail que deux grandes composantes : la bilirubine libre et la bilirubine conjuguée.

Il est intéressant de noter (ISSELBACHER et Mac CARTHY) que l'on trouve également dans la bile des composés sulfo-conjugués, notamment du sulfate de bilirubine. Il existerait donc une sulfo-conjugaison des pigments biliaires dont le mécanisme de formation est encore inconnu.

A l'issue de cette étape la bilirubine conjuguée

est excrétée dans les canalicules biliaires et aboutit dans l'intestin. Là une faible quantité de bilirubine est absorbée après hydrolyse préalable et regagne le foie par la veine porte, ou est excrétée au niveau du rein (d'où les faibles doses physiologiques de pigment biliaire dans les urines) (LESTER et SCHMID, 1963 ; GILBERTSEN et coll., 1962). C'est le cycle entéro-hépatique dont on ne connaît pas encore la signification physiologique. Le reste du pigment biliaire poursuit son catabolisme : sous l'action des bactéries (GUSTAFSON et LANKE, 1960 - WATSON et WEINER, 1959) il est réduit en urobilinogènes incolores également réabsorbés en petite quantité qui s'oxydent en urobiline et en stercobiline jaunes-orangés, formes d'élimination fécale.

De tout ce qui précède il semble logique de dégager quelques constatations : à l'état physiologique le sang doit toujours contenir une certaine concentration de bilirubine libre, mais pas de bilirubine conjuguée ; la présence de cette dernière devrait donc avoir obligatoirement une signification pathologique.

En reprenant la classification physiopathologique des ictères et en étudiant les causes de perturbation de la bilirubinémie on devrait pouvoir logiquement déduire qu'il y a 3 possibilités de troubles entraînant une variation de cette bilirubinémie :

- un excès de "matière première", en l'occurence l'hémoglobine, due à une destruction exagérée des érythocytes, c'est ce que l'on devrait observer dans les ictères pré-hépatiques, type piroplasmose, accompagnés d'une augmentation de la concentration sanguine en bilirubine libre.

- des troubles au niveau de la "machine", c'est-à dire l'hépatocyte ; lors de la captation, de la glycuro-conjugaison ou de l'excrétion, observés dans les ictères hépatiques. Ici la logique voudrait que la "matière première" s'accumule faute de transformation, c'est-à-dire qu'on devrait assister à une élévation du taux de bilirubine libre. L'expérience montre qu'il y a préalablement une apparition dans le plasma de bilirubine conjuguée, sans doute par régurgitation.

- des troubles au niveau des "circuits de distribution" dûs à un obstacle siègeant dans les voies biliaires, entre le hile du foie et le duodenum, entraînant une cholostase extra-hépatique. Ce sont les ictères post-hépatiques. C'est l'ensemble "matière première - produits finis" qui va donc augmenter, tout au moins au début : l'accumulation de la "production" dans le "système de distribution" va finir par détraquer la "machine" et dans un second temps seule la bilirubine libre augmentera.

Nous allons donc tenter par l'expérimentation de vérifier ces hypothèses.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

A - PROTOCOLE EXPERIMENTAL ET TECHNIQUES DE DOSAGE

L'étude de cas cliniques, bien que fort intéressante a le désavantage de manquer de précision quant à l'évaluation du degré d'évolution de l'affection. Les commémoratifs sont plus ou moins exacts, le propriétaire de l'animal n'ayant pas toujours remarqué à quel moment sont apparus les premiers troubles. Il n'est sensible qu'aux manifestations extérieures de ces troubles, l'incubation passant inaperçue. C'est pourquoi il nous a semblé plus justifié de recréer sur un certain nombre de sujets l'apparition des différents types d'ictères en faisant des mesures régulières des pigments biliaires afin de suivre leur évolution pas à pas.

La méthode utilisée pour ces dosages a été celle de JENDRASSIK et GRAF*, la lecture étant effectuée à 580 mμ. On obtient directement de cette façon les concen-

* Bilirubine-PACK, commercialisée par les laboratoires BIOTROL.

trations en bilirubine totale et en bilirubine conjuguée, la bilirubine libre étant déduite par différence des deux premières. Sur des individus normaux, on obtient des valeurs de bilirubine totale allant de 1 à 2,5 mg/l, le taux de bilirubine conjuguée n'est jamais nul. Il faut noter que cette méthode, satisfaisante car simple et relativement rapide, manque cependant un peu de précision pour des concentrations très faibles de bilirubine. C'est ainsi que pour des pourcentages de transmission compris entre 95 et 99 %, on observe souvent des valeurs plus importantes pour la bilirubine conjuguée que pour la bilirubine totale.

Nos observations ont porté sur 23 animaux :

a) Chez 2 d'entre-eux nous avons provoqué une anémie hémolytique par injection intra-veineuse de phénothiazine ou de chloralose urethane ; nous avons également tenté d'inoculer la piroplasmose à un sujet d'expérience par injection intra-veineuse de sang provenant d'un sujet parasité ayant reçu quelques minutes auparavant de l'adrénaline, puis nous avons renouvelé la tentative par l'intermédiaire de tiques porteuses de piroplasmes. Nous avons enfin étudié 6 cas cliniques de piroplasmose parmi les sujets hospitalisés dans les chenils de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE.

b) 8 animaux ont fait l'objet d'intoxications au tétrachlorure de carbone en vue d'obtenir un ictère hépatique.

-2 d'entre-eux ont reçu quotidiennement une injection intramusculaire de CCl_4 après anesthésie locale à la xylocaïne.

-6 autres ont reçu des doses variables de CCl_4 grâce à un sondage oesophagien quotidiennement ou tous les 2 jours pendant une huitaine de jours.

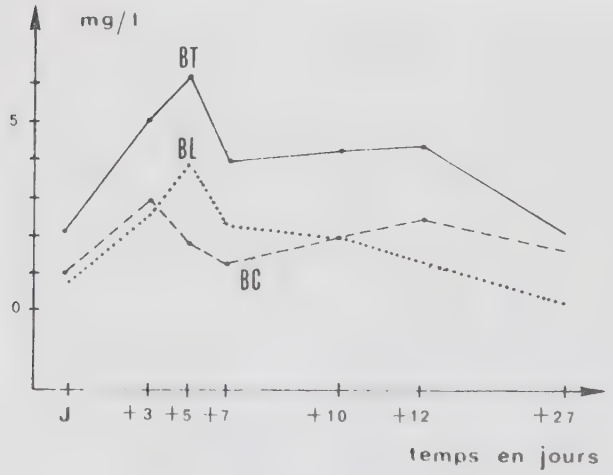
Il nous a été, en outre, donné d'observer 2 cas d'insuffisance hépatique liée à la maladie de Carré sur des animaux que nous avions auparavant intoxiqués avec le CCl_4 et qui ont contracté cette affection au contact des autres malades hospitalisés dans le chenil. Quoique fortuits, ces deux cas ne nous ont pas semblé dénués d'intérêt car la maladie a été diagnostiquée très précocement.

c) sur 4 animaux nous avons effectué une ligature du cholédoque en vue de créer une rétention biliaire. Sous anesthésie au pentobarbital sodique et après laparotomie rétro-xyphoïdienne, les 3 premiers ont subi une ligature au fil de lin, fermant complètement la lumière du canal cholédoque, très près de l'endroit où ce dernier vient s'aboucher au duodénum. Le quatrième sujet a fait l'objet de la pose d'un anneau de VINEBERG, au même lieu d'élection que les précédents. Cet anneau a la propriété d'entraîner une striction progressive, la fermeture totale de la lumière survenant aux environs du 28ème jour après la pose.

B - RESULTATS EXPERIMENTAUX

1) Ictères hémolytiques

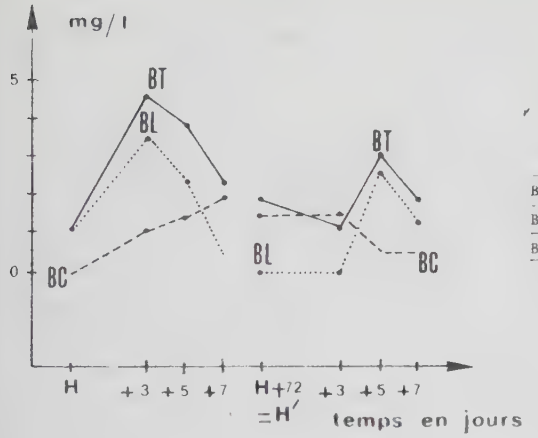
a - cas n°1 : chienne "setter" âgée de 4 ans, 10 kg. Elle a reçu toutes les 48 heures pendant une semaine des doses progressivement croissantes de phénothiazine diluée dans du soluté isotonique de chlorure de sodium et injectée par voie intraveineuse. Les doses ont été de 0,3 - 0,6 - 0,8 et 1,1 mg. Les prélèvements et les dosages ont eu lieu toutes les 48 heures.



	J	+3	+5	+7	+10	+12	+27
BT	2,2	4,8	5,6	3,8	4	4,1	1,4
BC	1,2	2,5	1,8	1,4	2	2,2	1,2
BL	1	2,3	3,8	2,4	2	1,4	0,2

L'animal n'a pas présenté de symptômes d'anémie, il a simplement manifesté quelques signes d'ébriété assez brefs après chaque injection.

b - cas n°2 : chien courant de 20 kg âgé de 4 ans. Il a subi 2 injections intraveineuses de chloralose-uréthane à 72 heures d'intervalle. Les dosages ont été effectués toutes les 2 heures.



	H	H+3	H+5	H+7
BT	1,1	4,4	3,8	2,2
BC	0	1,1	1,4	1,8
BL	1,1	3,3	2,4	0,4

=H'	H'+3	H'+5	H'+7
1,7	1,2	1,1	1,4
1,4	1,4	0,6	0,6
0	0	2,5	1,3

Le chien a présenté comme seul symptôme une hémoglobinurie fugace (5 à 6 heures).

c - cas n°3 : chienne bâtarde de 3 ans, 15 kg. Nous avons tenté, en vain, d'inoculer à cet animal la piroplasmose par injection intraveineuse de sang provenant d'un sujet contaminé, auquel nous avions préalablement injecté de l'adrénaline afin d'obtenir une splénocontraction et enrichir ainsi le sang en piroplasmes. Nous tentâmes alors d'obtenir ce résultat en utilisant des tiques comme vecteurs de l'hémoparasite, sans plus de résultats. Les dosages effectués régulièrement pendant une quinzaine de jours sont demeurés tout à fait normaux et l'animal n'a jamais présenté d'hyper-

thermie.

d - cas n°s 4, 5, 6, 7, 8 et 9

Il s'agit en fait ici d'observations portant sur 6 cas de piroplasmose débutante étudiés sur des chiens hospitalisés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE.

Cas n° 4 : chienne de 4 ans, malade depuis 1-2 jours, légers signes d'anémie, pas encore de symptômes d'ictère.

BT = 6,2 mg/l, BC = 0 mg/l, BL = 6,2 mg/l

Cas n°5 : Berger allemand 7 ans 1/2, malade depuis peu, présentant une hémoglobinurie.

BT = 10 mg/l, BC = 1 mg/l, BL = 9 mg/l

Cas n°6 : Epagneul breton 5 ans, léger sub-ictère.

BT = 11 mg/l, BC = 5 mg/l, BL = 6 mg/l

Cas n°7 : chien de 7 ans, présente un sub-ictère.

BT = 18,2 mg/l, BC = 12,2 mg/l, BL = 6 mg/l

Cas n°8 : Epagneul breton de 4 ans, malade depuis quelques jours, signes d'ictère franc.

BT = 31,8 mg/l, BC = 18 mg/l, BL = 13,8 mg/l

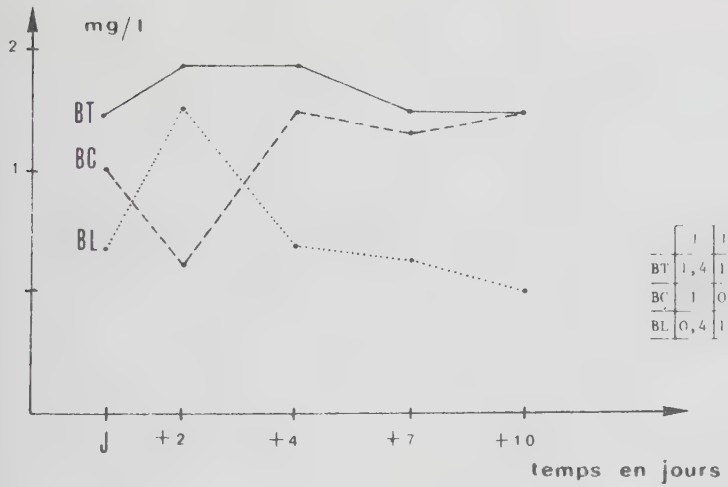
Cas n°9 : Setter de 4 ans, malade depuis 5-6 jours, présente une teinte sub-ictérique des muqueuses.

BT = 27 mg/l, BC = 17 mg/l, BL = 10 mg/l

2) Ictères hépatiques

a - Intoxications par CCl_4

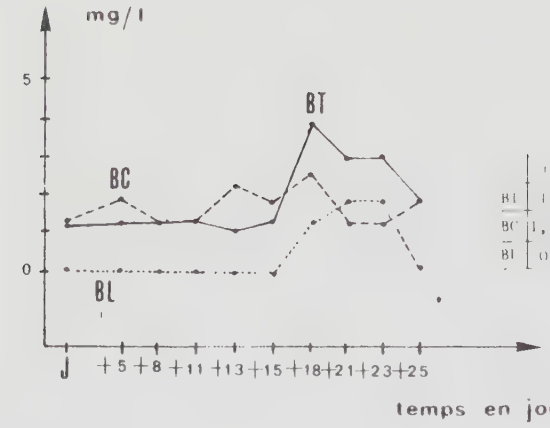
cas n°10 : chienne setter anglais 2 ans, 13 kg, elle a reçu quotidiennement pendant 10 jours une injection intramusculaire de CCl_4 à la dose de 0,1 ml/kg ; après anesthésie locale à la xylocaïne. Les prélèvements ont été effectués tous les 2 jours.



	J	J+2	J+4	J+7	J+10
BT	1,4	1,8	1,8	1,4	1,4
BC	1	0,2	1,4	1,1	1,4
BL	0,4	1,6	0,4	0,3	0

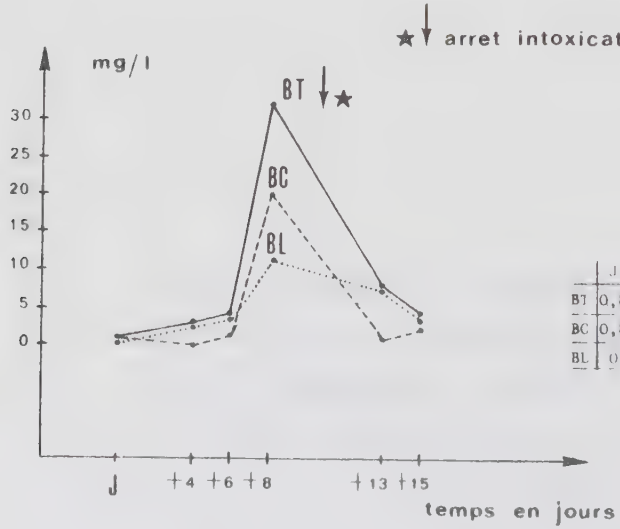
L'animal a présenté peu de symptômes (inappétance passagère et légère diarrhée), nous avons simplement observé à la suite des injections la formation de foyers de nécrose tissulaire entraînés vraisemblablement par le CCl_4.

cas n°11 : chienne de race commune, 3 ans, 15 kg, même protocole que pour le cas n°10, mêmes constatations.



	J	J+5	J+8	J+11	J+13	J+15	J+18	J+21	J+23	J+25
BT	1	1,2	1,2	1,4	1,1	1,4	3,8	3	3	1,8
BC	1,2	1,8	1,2	1,4	2,2	1,8	2,5	1,4	1,4	1,8
BL	0	0	0	0	0	0	1,3	1,6	1,6	0

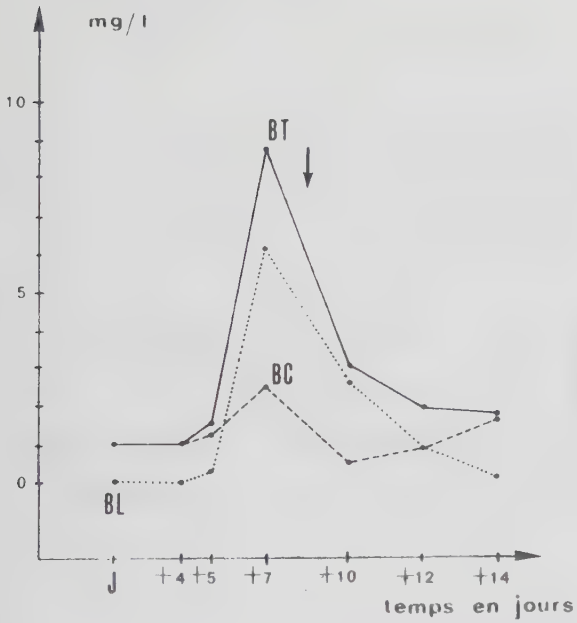
cas n°12 : chien de race commune, 3 ans, 19 kg : par sondage oesophagien nous lui avons administré 6 ml, puis 25 ml et enfin 30 ml de CCl_4 pur.



	J	J+4	J+6	J+8	J+13	J+15
BT	0,8	2,2	3,8	31,8	8,1	5,2
BC	0,8	0,1	0,8	20	0,9	1,8
BL	0	2,1	3	11,8	7,2	3,4

L'animal a présenté une baisse très nette de l'état général, de l'anorexie, un sub-ictère, des déjections molles et colorées.

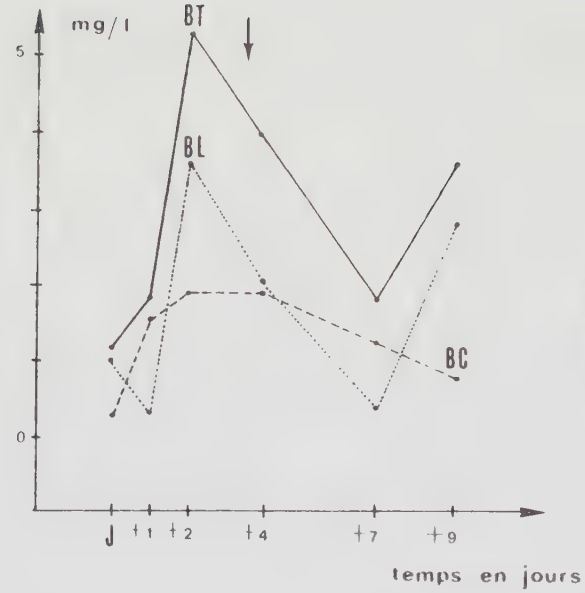
cas n°13 : chien de race commune, 1 an, 16 kg, a reçu 8 ml puis 25 ml et enfin 20 ml de CCl_4 pur, par sondage oesophagien.



	J	J+4	J+5	J+7	J+10	J+12	J+14
BT	1	1	1,4	8,6	3,2	1,9	1,8
BC	1	1	1,2	2,4	0,6	0,9	1,6
BL	0	0	0,2	6,2	2,6	1	0,2

Ce chien a présenté une diarrhée verdâtre et un léger sub-ictère.

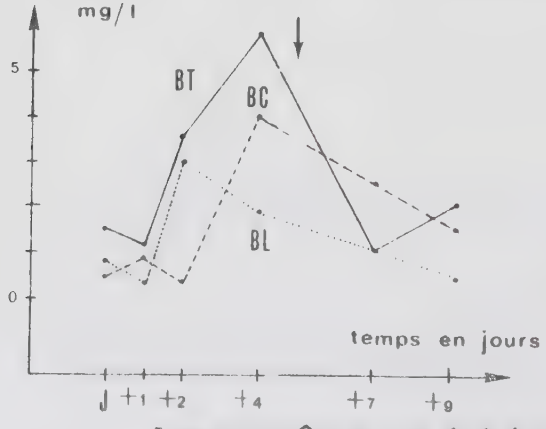
cas n°14 : chien courant, 4 ans, 20 kg, a reçu 20 ml puis 25 ml de CCl_4 pur par sondage oesophagien.



	J	J+1	J+2	J+4	J+7	J+9
BT	1,2	1,8	5,6	3,8	1,6	3,4
BC	0,2	1,6	1,8	1,8	1,2	0,8
BL	1	0,2	3,6	2	0,4	2,6

Comme le précédent, cet animal a présenté un sub-ictère et un ramollissement des fèces.

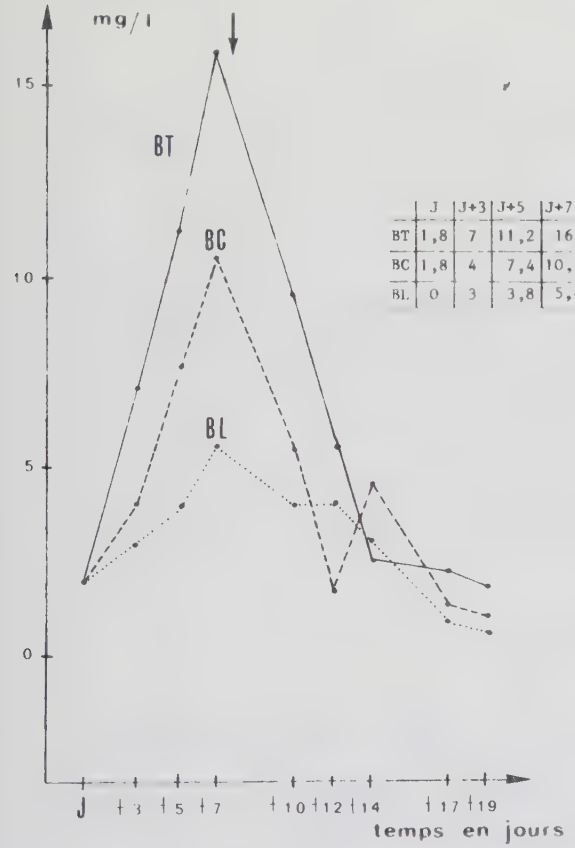
cas n°15 : chien courant, 3 ans 1/2, 25 kg, a reçu 20 ml puis 35 ml de CCl_4 pur par sondage oesophagien.



	J	J+1	J+2	J+4	J+7	J+9
BT	1,4	1,2	3,4	5,8	1,2	2
BC	0,6	0,8	0,4	4	/	1,2
BL	0,8	0,4	3	1,8	/	0,8

Les symptômes ont été identiques à ceux observés dans les 2 cas précédents.

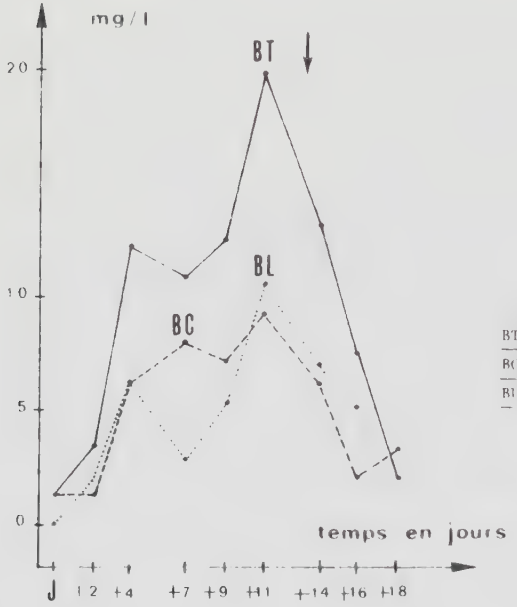
cas n°16 : il s'agit ici de l'animal déjà étudié au cas n°11 : après normalisation des données biochimiques nous avons administré du CCl_4 per os, à l'aide d'une sonde. Les doses ont été de 0,2 ml/kg pendant 7 jours.



	J	J+3	J+5	J+7	J+10	J+12	J+14	J+17	J+19
BT	1,8	7	11,2	16	9,6	5,8	2,5	2,2	1,8
BC	1,8	4	7,4	10,6	5,6	1,8	3,4	1,4	1,1
BL	0	3	3,8	5,4	4	4	/	0,8	0,7

Ce sujet a présenté des symptômes semblables aux précédents c'est-à-dire un sub-ictère, de l'anorexie et une légère diarrhée.

cas n°17 : il s'agit de la chienne déjà étudiée sous le numéro 10 à laquelle nous avons administré comme le cas précédent du CCl_4 per os, après l'arrêt des injections intramusculaires.



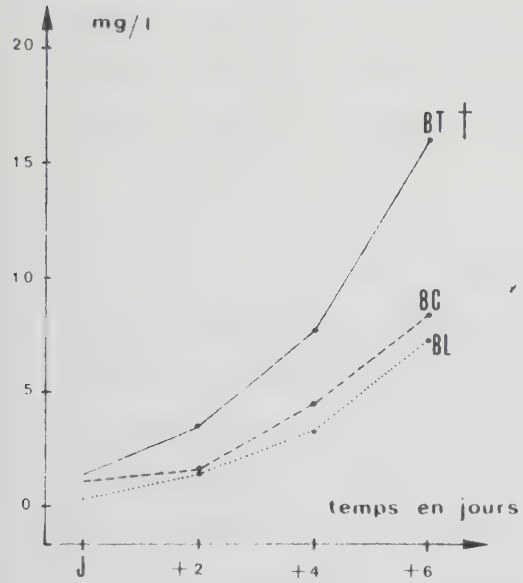
	J	J+2	J+4	J+7	J+9	J+11	J+14	J+16	J+18
BT	1,4	3,4	12,4	11	12,6	19,6	11,2	7,4	3,2
BC	1,4	1,4	6,2	8	7,4	9,2	6,2	3,2	1,4
BL	0	2	6,2	8	5,2	10,4	7	3,2	

b - Maladies de Carré

Comme nous l'avons déjà signalé précédemment, il s'agit ici de deux animaux sur lesquels nous avions pratiqué des injections intramusculaires de CCl_4. Ils ont contracté accidentellement la maladie de Carré dans les chenils au contact d'autres malades.

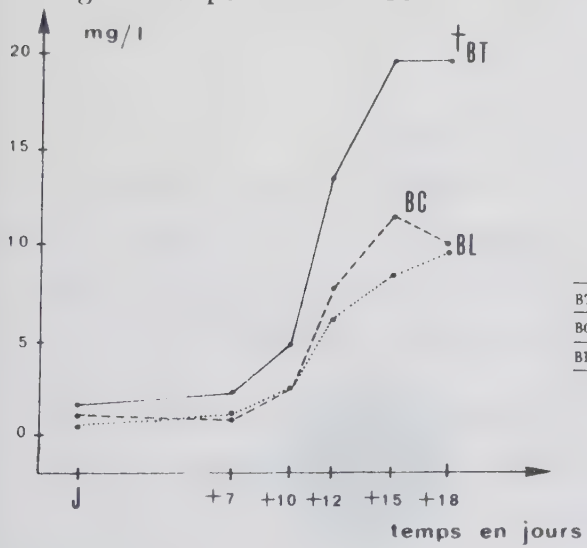
cas n° 18 : chien beagle de 1 an, 11 kg. Cet animal est mort 7 jours après le début des symptômes

de maladie de Carré.



	J	J+2	J+4	J+6
BT	1,4	3,4	7,8	16
BC	1,1	1,8	4,4	8,4
BL	0,3	1,6	3,4	7,6

cas n° 19 : berger allemand, 3 ans, 16 kg, mort 19 jours après le début des symptômes (forme respiratoire, digestive puis nerveuse de maladie de Carré).

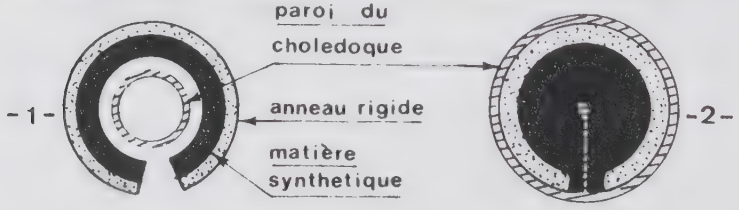


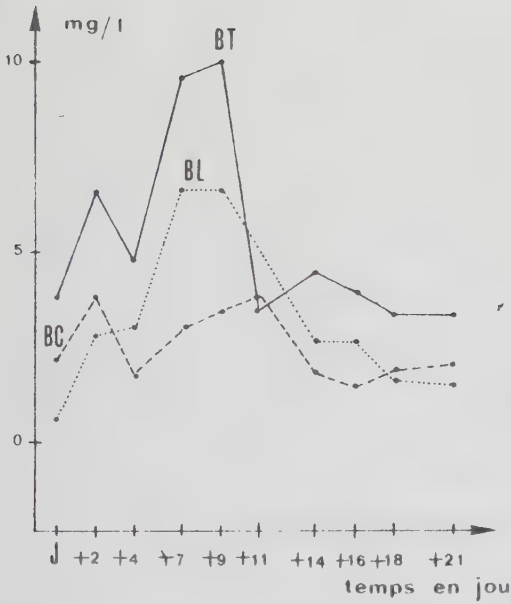
	J	J+7	J+10	J+12	J+15	J+18
BT	1,8	2,2	5	13,4	19,6	19,6
BC	1,2	1	2,5	7,4	11,4	10
BL	0,6	1,2	2,5	6	8,2	9,6

L'autopsie de l'animal confirma la mort par maladie de Carré, on pouvait noter essentiellement une hépatie dégénérative avec un foie "feuille morte", une congestion intestinale et une pneumonie au stade d'hépatisation.

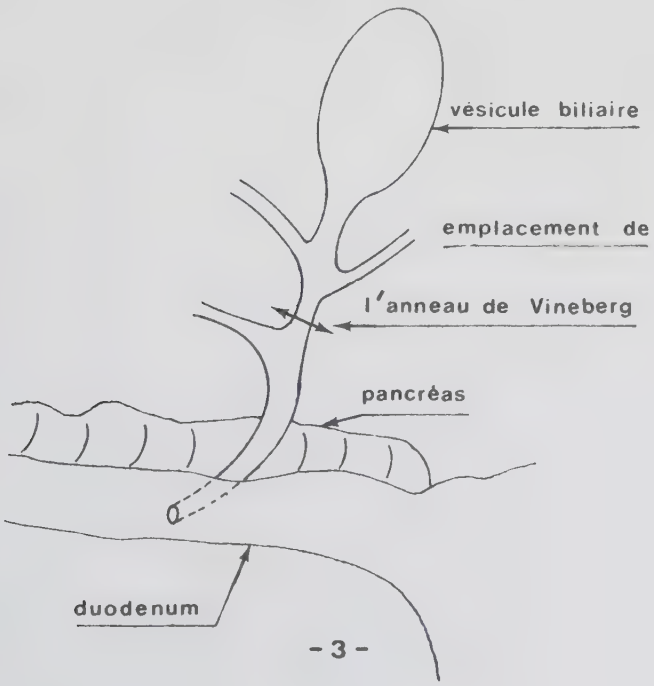
3) Ictères post-hépatiques :

a - cas n°20 : chienne Griffon âgée de deux ans. Nous avons procédé à la pose, sur cet animal, d'un anneau de Vineberg. Cet anneau est formé de deux parties : un cerclage extérieur inoxydable, rigide, dans lequel vient se placer un manchon formé de matière synthétique (schéma n°1). Le dispositif est ouvert sur le côté pour permettre sa mise en place. Le manchon intérieur a la propriété de s'imbiber progressivement des liquides péritonéaux et donc d'augmenter lentement de volume. Maintenu à l'extérieur par son carcan indéformable, c'est vers l'intérieur qu'il tend à progresser, diminuant ainsi peu à peu la lumière qu'il laissait subsister et dans laquelle est logé le canal cholédoque. La fermeture totale de l'anneau est obtenue environ 28 jours après sa pose. Dans le cas présent, nous l'avons mis en place assez près du duodénum (schéma n°3).





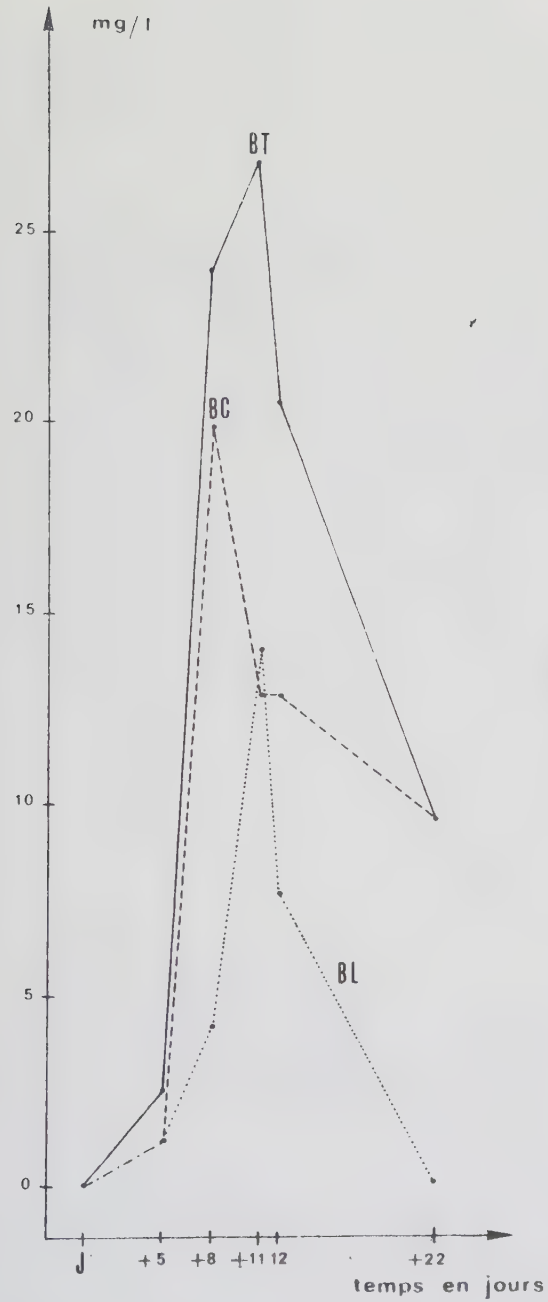
	J	J+2	J+4	J+7	J+9	J+11	J+14	J+16	J+18	J+21
BT	3,8	6,6	4,8	9,6	10	3,4	4,4	4	3,4	3,4
BC	2,2	3,8	1,8	3	3,4	3,8	1,8	1,4	1,8	2
BL	0,6	2,8	3	6,6	6,6	/	2,6	2,6	1,6	1,4



Nous avons observé sur cet animal quelques vomissements jaunâtres, des urines colorées, ceci pendant les huit premier jours. Les symptômes ont ensuite régressé et il a retrouvé un bon état général. L'autopsie effectuée a montré l'hypertrophie considérable d'un canal hépatique en aval de l'anneau, assurant un écoulement biliaire suffisant. L'anneau de Vineberg pour sa part se trouvait non plus autour du cholédoque, mais à l'intérieur de ce dernier, "englobé" par la paroi (schéma n°2)

b - cas n°21 : Setter deux ans, 13 kg.

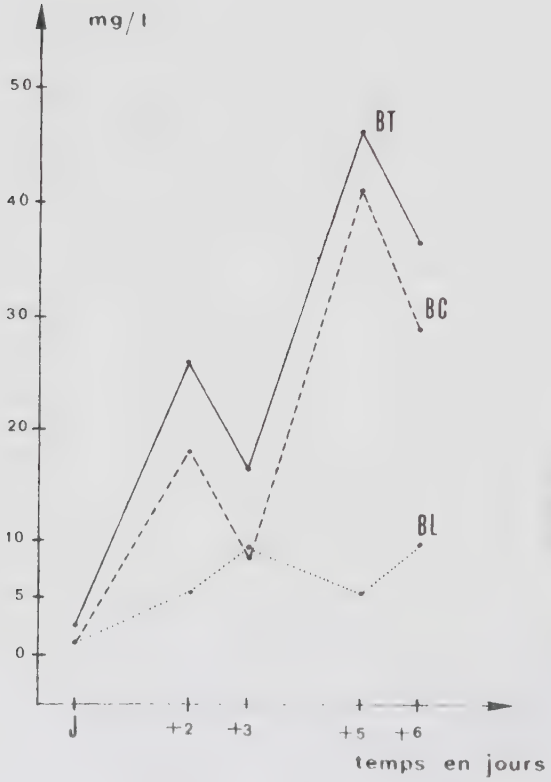
Après anesthésie au pentobarbital sodique et suivant les mêmes voies d'abord que pour le cas n°20, nous avons ligaturé avec du fil de lin le canal cholédoque, peu avant l'endroit où il s'abouche au duodénum.



	J	J+5	J+8	J+11	J+12	J+22
BT	0	2,4	24	26,8	20,4	9,6
BC	0	1,2	14,8	12,8	12,8	9,6
BL	0	1,2	4,2	14	7,6	0

Cet animal a présenté, 5 à 6 jours après la mise en place de la ligature, un sub-ictère accompagné de quelques vomissements jaunâtres et d'urines colorées. Une dizaine de jours plus tard, les symptômes s'amendaient et on assistait au retour à un bon état général. L'autopsie pratiquée trois mois après l'opération mit en évidence un canal cholédoque très rétréci, mais qui laissait subsister un faible écoulement biliaire.

c - cas n°22 : Griffon 4 ans, même protocole que pour le cas n°21.



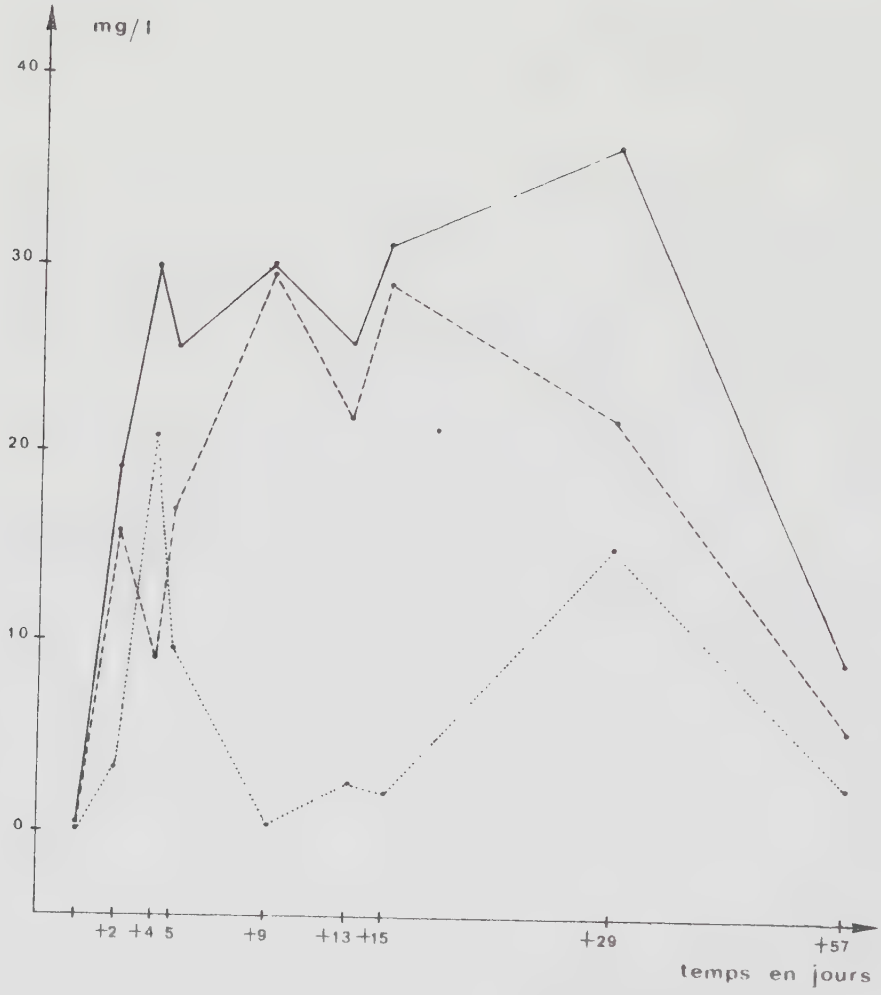
	J	J+2	J+3	J+5	J+6
BT	2,7	23,4	17	46,2	37,2
BC	1,4	18,2	8,2	41	28
BL	1,3	5,2	8,8	5,2	9,2

Les symptômes observés ont été un ictère franc, un amaigrissement, des urines colorées, un état de prostration qui s'est atténué peu après.

Dix jours après la ligature, l'animal retrouvait un bon état général. L'autopsie pratiquée à ce moment là après euthanasie, a montré une absence totale d'écoulement biliaire dans le duodénum, le foie était légèrement congestionné et augmenté de volume.

d - cas n°23 : chienne de race commune, 3 ans.

Protocole identique au cas n°21 et 22. Cette chienne avait reçu au préalable du tétrachlorure de carbone (cas n°17).



	J	J+2	J+4	J+5	J+9	J+13	J+15	J+29	J+51
BT	0,6	19	29,6	26,2	30	26,2	31,2	37	9,2
BC	0,6	15,6	9	16,6	29,4	22,8	28,6	21,8	5,8
BI	0	3,4	20,6	9,6	0,6	3,4	2,6	15,2	3,4

La chienne a présenté un léger sub-ictère accompagné de vomissements, puis un ictère assez prononcé avec des selles blanchâtres et des urines colorées.

Il faut noter cependant que, malgré des taux de bilirubine voisins de 30 mg/l, cet animal est resté enjoué et n'a pas montré de baisse importante de l'état général. Un mois et demi environ après la ligature est apparue une ascite. L'autopsie pratiquée alors a révélé l'arrêt total de l'écoulement biliaire avec un foie fibreux de petite taille, la rate était normale.

C - INTERPRETATION DES RESULTATS

1) Ictères hémolytiques :

cas n°1 : le graphique montre une nette élévation de la bilirubine totale, avec un pic à 5,6 mg/l. Cette élévation est due essentiellement à la bilirubine libre qui est alors à sa concentration maximale de 3,6 mg/l. 10 jours après le début des expériences, le taux de bilirubine libre diminue et devient inférieur au taux de bilirubine conjuguée : le résultat concorde donc ici avec ce qu'il était logique d'escompter, puisque la libération d'hémoglobine par les hématies lysées devait se traduire par une augmentation du taux de bilirubine libre.

cas n°2 : comme précédemment, nous notons une augmentation de la bilirubine totale, due surtout à l'accroissement de la bilirubine libre.

cas n°4, 5, 6, 7, 8, 9 : sur ces six animaux, la bilirubinémie totale est augmentée. Nous observons cependant que chez les trois premiers, la bilirubine libre existe dans le plasma en quantité supérieure à la bilirubine conjuguée, alors que c'est l'inverse chez les trois derniers. Nous pouvons penser logiquement qu'il s'agit simplement d'une différence due au degré d'évolution de la maladie : chez 4, 5 et 6, la piroplasmose est à son début, alors qu'elle doit être un peu plus avancée chez 7, 8 et 9, comme semblent l'indiquer les symptômes d'ictère ou de sub-ictère qui n'existent pas encore chez les trois premiers sujets.

Conclusion :

Les expériences et les données cliniques semblent donc confirmer que chez le chien, lors d'ictère hémolytique, on note tout d'abord une augmentation de la bilirubine totale due à l'augmentation de la bilirubine libre.

En ce qui concerne la piroplasmose, cette période est assez fugace et le taux de bilirubine totale ne dépasse guère 10 mg/l. Dès que les symptômes de sub-ictère ou d'ictère s'installent, on entre dans

une seconde phase de la maladie avec souffrance hépato-cellulaire et augmentation de la bilirubine conjuguée.

Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par W. D. MALHERBE (1965) qui, étudiant 111 cas de babesiellose canine, les avait classés en trois catégories :

. la première contenant les individus avec un taux d'hématies supérieur à 3 millions/cm^3,

. la seconde renfermant les individus présentant une pâleur des muqueuses, mais pas d'ictère,

. la troisième renfermant les individus présentant des symptômes d'ictère plus ou moins prononcés.

Dans la première catégorie, les dosages révélaient l'augmentation sanguine de bilirubine libre seule. Dans la seconde, les deux formes voisinaient, et dans la troisième catégorie, la bilirubine sanguine était constituée surtout de bilirubine conjuguée.

2) Ictères hépatiques :

a - Intoxication par CCl_4 :

cas n°10 et 11 : chez ces deux sujets, nous avons noté une légère augmentation de la bilirubine totale, due à une augmentation de bilirubine libre, mais surtout à une augmentation de bilirubine conjuguée ; il faut noter cependant que les concentrations obtenues ne sont pas très élevées. Nous pensons que ceci est dû à l'action très irritante de CCl_4 sur la fibre musculaire. Ces chiens

ont en effet présenté très rapidement des foyers de nécrose très étendus, aux lieux d'injections, avec de volumineux abcès aseptiques. La résorbtion du produit a donc dû en être considérablement retardée.

cas n°12 : le plasma de cet animal s'enrichit en bilirubine totale, avec tout d'abord une croissance du taux de bilirubine libre légèrement supérieur à celui de la bilirubine totale ; puis le graphique fait un bond du côté de la bilirubine conjuguée, tandis que la bilirubine libre se contente d'une augmentation plus modeste ; la concentration en bilirubine conjuguée redescend ensuite et redevient inférieure à celle en bilirubine libre.

cas n°13 : chez ce sujet, pourtant intoxiqué de la même façon, les choses sont différentes ; la bilirubine totale augmente, mais la croissance de bilirubine conjuguée reste faible et c'est essentiellement de la bilirubine libre qu'on retrouve dans le plasma.

cas n°14 : ici, l'augmentation de la bilirubinémie totale a été irrégulière et nos dosages ont donné tantôt des taux plus importants pour la bilirubine conjuguée, et tantôt pour la bilirubine libre.

cas n°15 : la bilirubinémie totale augmente également dans ce cas, le pourcentage en bilirubine libre étant d'abord nettement plus important que celui en bilirubine conjuguée, mais les rapports s'inversent sur la fin de la courbe.

cas n°16 : l'allure de ce graphique n'est pas sans rappeler celle du cas n°12. La bilirubine plasmatique se compose en effet essentiellement ici, de bilirubine conjuguée dont la concentration augmente très nettement, puisqu'elle passe de 1,8 mg/l à 10,6 mg/l. L'augmentation de la bilirubine libre est notable mais de moindre importance.

cas n°17 : le graphique peut ici se diviser en deux : dans une première partie, l'augmentation de la bilirubine totale est due surtout à l'accroissement du taux de bilirubine conjuguée, comme dans le cas précédent. Mais bientôt, la concentration en bilirubine libre la dépasse, et la seconde partie de la courbe se rapproche davantage de celle observée au cas n°8.

Sur ces huit sujets, on notera que l'arrêt de l'intoxication est suivi assez rapidement par un retour à la normale des concentrations des deux formes de bilirubine.

b - Maladie de Carré :

cas n°18 et 19 : sur ces deux animaux, on note que la bilirubinémie totale passe de 1,4 à 16 mg/l pour le cas 18, et de 1,8 à 19,6 mg/l pour le cas n°19. L'accroissement des deux formes du pigment biliaire est sensiblement identique, les valeurs de la bilirubine conjuguée et de la bilirubine libre étant très voisines.

Il apparaît que la maladie de Carré s'est accompagnée très précocément d'une atteinte hépatocellulaire. Ces animaux ayant été auparavant intoxiqués au CCl_4, nous pensons qu'ils étaient prédisposés à cette atteinte ; néanmoins, un traitement hépato-protecteur serait certainement utile dans la plupart de ces cas de maladie de Carré spontanée, ce que l'on oublie bien souvent de faire, les symptômes respiratoires ou nerveux attirant surtout l'attention.

Conclusion :

Il semble difficile de trouver une unité dans ces résultats qui sont plutôt dissemblables. Le plasma s'enrichit en bilirubine totale et dans chaque cas, les deux formes du pigment biliaire voient leur concentration augmenter. Cependant, pour les cas n°10, 11, 12 et 16, c'est le taux de bilirubine conjuguée qui est le plus important, alors que dans le cas n°13, la bilirubine plasmatique est essentiellement composée de bilirubine libre. Avec les cas 15 et 17, on note une concentration de la bilirubine conjuguée qui croît mais fait place rapidement à une augmentation de la bilirubine libre. Quant au cas n°14, il montre des taux des deux formes de pigment biliaire tantôt plus élevés pour la forme conjuguée et tantôt pour la forme libre.

Nous sommes donc assez loin de la classique théorie qui veut que tout ictère hépatique s'accompagne

tout d'abord d'une apparition de bilirubine conjuguée dans le plasma, suivie par une augmentation concomitante de la bilirubine libre, s'accentuant au fur et à mesure de l'évolution. Il semble néanmoins que le plus souvent, on observe d'emblée une augmentation des deux formes de bilirubine en quantité à peu près égale ; ceci est particulièrement net chez les chiens atteints d'hépatite au cours de la maladie de Carré où, même juste avant la mort, la bilirubine conjuguée et la bilirubine libre sont à des taux identiques, malgré une insuffisance hépato-cellulaire avancée, comme en témoignent les temps de Quick et l'albumine sérique (cf. thèse de notre Camarade SAINTE-CROIX A., Toulouse, 1971). La fonction de conjugaison semble donc persister très longtemps chez le chien.

3) Ictères post-hépatiques :

a - cas n°20 : la courbe représentant la bilirubinémie totale montre que cette dernière présente une augmentation (de 3,8 mg/l à 10 mg/l). Le détail des deux autres courbes met en évidence un accroissement précoce mais fugitif du taux de bilirubine conjuguée, mais rapidement la bilirubine plasmatique est essentiellement représentée par la forme libre du pigment biliaire. Il faut remarquer que le taux de bilirubine redevient presque normal 11 jours après la pose de l'anneau, alors que la fermeture totale de ce dernier devait survenir aux

environs de J + 28. Ceci est dû au fait que le canal hépatique accessoire, non intéressé par la striction, a rapidement permis un écoulement biliaire normal.

b - cas n°21 : ici également la bilirubinémie totale accuse une nette augmentation. La bilirubine conjuguée croît rapidement et domine nettement après 8 jours, puis elle décroît.
Par contre, la forme libre du pigment biliaire, bien qu'en augmentation, n'existera dans le plasma en quantité supérieure à la forme conjuguée qu'au 11e jour. On rencontre donc surtout la forme conjuguée tout au long de l'expérience.

c - cas n°22 : les résultats obtenus avec cet animal se rapprochent de ceux du cas n°21 : si la bilirubine totale passe de 2,7 mg/l à 36,2 mg/l, la cause en est surtout due à l'augmentation du taux de bilirubine conjuguée, la forme libre n'existera qu'en quantité moindre.

d - cas n°23 : cet animal a présenté comme les précédents, un accroissement de la bilirubinémie totale. Dans une première phase, c'est la forme libre du pigment qui a dominé, mais rapidement la forme conjuguée l'a nettement dépassée.
Le praticien examinant cet animal le 4e jour de l'évolution, serait en droit, s'il s'appuyait sur ce seul dosage, de penser à un ictère pré-hépatique. Il est également

assez étonnant de constater que, malgré la striction complète confirmée par l'autopsie, le taux de bilirubine totale ait progressivement diminué. Ce fait est peut-être dû à l'élimination massive de bilirubine conjuguée par les reins comme en témoignaient les analyses d'urine.

Conclusion :

Dans les cas n°21, 22 et 23 (obstruction complète), c'est la forme conjuguée du pigment biliaire qui a prédominé, avec cependant une ascension biphasique : après avoir marqué un pic, la courbe représentant la bilirubine conjuguée redescend et est rejointe ou dépassée par la forme libre, mais très vite le taux de cette dernière diminue à nouveau.

Il apparaît que dans les ictères par obstruction, c'est bien la bilirubine conjuguée qui constitue le principal témoin de la rétention biliaire ; la bilirubine libre cependant s'élève également dans des proportions parfois importantes. Quant à l'évolution, nous avons constaté qu'après une phase ictérique, les animaux retrouvaient un bon état général. L'animal n°23 que nous n'avons sacrifié qu'environ 3 mois après l'opération a vu son taux de bilirubine redescendre considérablement, et c'est seulement l'apparition d'une ascite qui nous a poussé à interrompre notre expérimentation ; ascite sans doute provoquée par une légère hypoalbuminémie et la fibrose hépatique. Nous avons

cependant été surpris de constater une rate normale.

Dans le cas d'obstruction incomplète (n°20), la bilirubine totale n'a jamais été très élevée (maximum 10 mg/l le 9e jour) et la bilirubine conjuguée n'a été supérieure à la bilirubine libre que le 2e jour.

CONCLUSION

Dans le but de constater la valeur diagnostique du dosage des bilirubines (libre et conjuguée) dans le sérum, pour l'identification des trois types d'ictères chez le chien, nous avons dosé ces pigments par la méthode de JENDRASSIK et GRAF, chez 23 animaux atteints de diverses affections hépatiques, pour la plupart expérimentales.

Nous avons provoqué :

- des ictères pré-hépatiques par l'administration de phénothiazine et de chloralose uréthane ; nous avons également exploré quelques cas de piroplasmose spontanée, à des stades bien déterminés.

- des ictères hépatiques par l'administration de tétrachlorure de carbone ; nous avons également observé des animaux atteints de maladie de Carré.

- des ictères post-hépatiques par ligature plus ou moins complète du canal cholédoque.

En ce qui concerne les ictères pré-hépatiques, il apparaît que, lors d'hémolyse intra-vasculaire, la bilirubine totale, constituée essentiellement de bilirubine libre, s'élève modérément. C'est en particulier le cas de la piroplasmose au début de son évolution, mais rapidement dans cette maladie, la bilirubine conjuguée augmente à son tour et c'est alors qu'apparaît la coloration sub-ictérique des muqueuses.

Au cours des ictères hépatiques, il se produit une augmentation similaire des deux formes de bilirubine, la bilirubine conjuguée dominant le plus souvent légèrement, et demeurant élevée même lors d'évolution fatale.

Les ictères par obstruction se caractérisent d'une manière générale par un taux élevé de la bilirubine conjuguée, toujours supérieur à celui de la forme libre, sauf en début d'évolution où cette dernière augmente parfois sous forme de pic d'origine non précisée. Il faut également remarquer la faculté de récupération des animaux, qui, même lors de ligature complète et brutale, retrouvent rapidement un bon état général accompagné d'une baisse paradoxale des concentrations en pigments biliaires dans le sérum.

Si ces constatations correspondent, dans l'ensemble, au schéma généralement admis, il faut bien

reconnaître qu'un seul dosage n'est pas absolument représentatif d'un type d'ictère. Il est donc indispensable de faire une étude cinétique de la bilirubinémie qui complètera les résultats obtenus par l'ensemble des tests d'exploration fonctionnelle hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

Le lecteur recherchant des données bibliographiques plus nombreuses pourra se reporter très utilement à la thèse de Doctorat Vétérinaire de notre camarade MEIGNIER (B. C. M.), Toulouse 1969 : "*RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA BILIRUBINE ET LA BILIRUBINEMIE CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX DOMESTIQUES*".

Ne voulant pas faire double emploi avec ce travail fort complet, nous nous contenterons de mentionner ici les auteurs dont nous avons cité les travaux dans notre exposé.

BARAC (G.) et coll.- Sur l'élimination urinaire et biliaire de la bilirubine après l'injection intraveineuse de bilirubine non conjuguée chez le chien . C. R. Société belge de Biologie, tome 163, n°89, 1969, 1971-1974 et 916-921.

BENEDECK (G.).- Bilirubin probak egyes hazialla-thajok epejevel. Mag. allator. Lapja, 1966, 361-363.

BILLING (B. H.) et LATHE (G. H.).- Bilirubin metabolism in jaundice. Am. j. Med., 1958, 24, 111-121.

BOLLMAN (J. L.).- Bile pigments in serum in disease of liver. In "Hepatitis Frontiers". International Symposium (Hartman F. W. ; Le Groppo G. A. ; Mateer J. E. ; Baron J. Ed.), 1957, 37, 467-470. Little, Brown, Boston.

CORNELIUS (C. E.) et KANEKO (J. J.).- Serum transaminase activities in cats with hepatic necrosis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1960, 137, 62-66.

FLEMMING (F. W.) et MULLIGAN (W.).- (dans FLORIO (R.) 1969) Rev. Méd. Vét., 1953, XXXII, 5, 413-426.

FLORIO (R.), LAPRAS (M.) et GUELFI (J. F.).- D'une classification nouvelle des ictères du cheval en passant par leur étiologie, pathogénie et symptomatologie. Rev. Méd. Vét., 1969, XXXII, 5, 413-426.

GILBERTSEN (A. S.), BOSSENMAIER (I.) et CARDINAL (R.).- Enterohepatic circulation of unconjugated bilirubin in man. Nature (London), 1962, 196, 141-142.

GUSTAFSON (B. E.) et LANKE (L. S.).- Bilirubin and urobilin in germfree, exgermfree and conventional rats. J. Expl. Med., 1960, 112, 975-981.

GRAY (C. H.), NEUBERGER (A.) et SNEATH (P. H. A.).- Studies on congenital porphyria II - incorporation of 15N in stercobilin in the normal an in the porphyric. Biochem. J., 1950, 47, 87-92.

HOFFMAN (H. N.), WHITCOMB (F. Jr.), BUTT (H. R.) et BOLLMAN (J. L.).- Bile pigments of jaundice. J. Clin. Invest., 1960, 39, 132-142.

ISSELBACHER (K. J.) et Mc CARTHY (E. A.).- Studies on bilirubin sulfate and other glycuronide conjugates of bilirubin. J. Clin. Invest., 1959, 38, 645-651.

LESTER (R.) et SCHMIDT (R.).- Intestinal absorption of bile pigments. I - the enterocirculation of bilirubin in the rat. J. Clin. Invest., 1963, 42, 736-746.

LONDON (I. M.) et WEST (R.).- The formation of bile pigment in pernicious anemia. J. Biol. Chem., 1950, 184, 359-364.

LONDON (I. M.), WEST (R.), SHEMIN (D.) et RITTENBERG (D.).- On the origin of bile pigment in normal man. J. Biol. Chem., 1950, 184, 351-358.

MALHERBE (W. D.).- Clinico pathological studies of babesia canis infection in dogs. IV - the effect on bilirubin metabolism. J. S. Afr. Vet. Med. Ass., 1966, 36 (4), 569-573.

MARTIN (G. A.).- Contribution à l'étude des bilirubines libre et conjuguée chez le chien et le cheval, essais de dosage. Thèse Méd. Vét., 1968, Lyon.

MEIGNIER (B. C. M.).- Recherches bibliographiques sur la bilirubine et la bilirubinémie. Thèse Méd. Vét., 1969, Toulouse.

NAKAJIMA (H.), TAKEMURA (T.), NAKAJIMA (O.) et Y AMAOKA (K.).- Studies on heme α-methenyl oxygenase. I - the enzymatic conversion of pyridinhemochromogen and hemoglobin haptoglobin into a possible precursor of biliverdin. J. Biol. Chem., 1963, 238, 3784-3796.

OSTROW (J. D.), SCHMID (R.) et SAMUELSON (D.)- The protein binding in 14C bilirubin in human and murine serum. J. Clin. Invest., 1963, 42, 1286-1299.

RAMSAY (W. M.).- Plasma albumin in the horse. Biochem. J., 1946, 39, XXXII-XXXIII.

SCHALM (L.), SLUIS (S.) et WITMANS (S.).- De verwerking van bilirubine in bet lichoam. Ned. T. Geneesk, 1962, 106, 870-875.

STEVENSON (T. H.) et DUTTON (G. J.)- Glucuronide synthetisis in kidney and gastrointestinal tract. Biochem. J., 1962, 82, 330-340.

TARCHANOFF (J. F.).- Uber die Bildung von Gallen-pigment aus Blutfarbstoff in tierkörper. Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1874, 9, 53-60

VIRCHOW (R.).- Die pathologischen Pigmente. Arch. Path. Anat. Physio. Klin. Med., 1847, 1, 379.

WATSON (C. J.) et WEINER (M.),- Composition of the urobilin group in urine, bile and faeces and the signifiance of variations in health and disease. J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 1-25.

WEINBREN (K.) et BILLING (B. H.).- Unpublished observations (in BILLING, 1959), 1958.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

Première partie : LA BILIRUBINE - SON METABOLISME CHEZ LE CHIEN - CONNAISSANCES ACTUELLES - HYPOTHESES 3

Deuxième partie : EXPERIMENTATION PERSONNELLE 9

A - PROTOCOLE EXPERIMENTAL - TECHNIQUE DE DOSAGE - 9

B - RESULTATS EXPERIMENTAUX - 12

1) Ictères hémolytiques 12

2) Ictères hépatiques 15

a - Intoxications par CCl_4 15

b - Maladies de Carré 20

3) Ictères post-hépatiques 22

C - INTERPRETATION DES RESULTATS - 29

1) Ictères hémolytiques 29

2) Ictères hépatiques..... 31

a - Intoxications par CCl_4..... 31

b - Maladies de Carré..... 33

3) Ictères post-hépatiques..... 35

CONCLUSION..... 39

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

R. FLORIO

Vu : Le Président de la Thèse

GADRAT

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 21 Avril 1971
Le Président de l'Université Paul-Sabatier

L. LARENG